

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16580

研究課題名（和文）AIを用いた末梢小型肺癌に対する光線力学的治療法の検討

研究課題名（英文）Photodynamic Therapy for small peripheral non-small cell lung cancer using AI

研究代表者

西平 守道（Nishihira, Morimichi）

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：80621234

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は末梢小型肺癌に対する光線力学的治療（photodynamic therapy; PDT）のより正確な照射法の確立を目的としている。3次元画像構築ソフトを用いてプローブを誘導し、さらにDeep learningを用いた腫瘍成分の解析を行い、照射強度の調整をして最適なレーザー照射を施行する。AIソフトウェアを用いてレーザー照射分布を決定しPDTを施行する臨床試験を行っている。PDT施行後に抗腫瘍効果の評価を行い、胸部CTで所見の比較検討を行っている。さらにAIソフトウェアを用いた分析を行い治療効果を評価している。多面的なデータプロファイルを作成し、比較・検討を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌臨床病期IA期及びIB期の非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)に対する標準治療は手術であり、手術が不適応の場合には放射線療法が推奨されるが、多発性または間質性肺炎合併や低肺機能などの理由から、どちらの治療もできない患者が存在する。このような患者にも安全に施行できる治療の確立は非常に重要である。早期発見できたものの適切な治療を行えず無治療経過観察となっていた症例に対し、治療効果が期待できる低侵襲な治療法の選択肢を新たに提供できる意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to establish a more accurate irradiation method of photodynamic therapy (PDT) for small peripheral non-small lung cancer. 3D image construction software is used to guide the probe, and tumor components are analyzed using deep learning to adjust irradiation intensity for optimal laser irradiation. We are conducting a clinical trial in which laser irradiation distribution is determined using AI software and PDT is performed. Furthermore, we are using AI software to analyze and evaluate the efficacy of treatment. Multidimensional data profiles are created, compared, and discussed.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：気管支鏡 肺癌 PDT

1. 研究開始当初の背景

肺癌は、世界中で患者数の多い悪性腫瘍の一つとされる。本邦における肺癌による死亡数は1998年に5万人を超えて以来、悪性腫瘍による死亡数の第1位を残念にも維持する結果となっている。他の部位の癌と同様、早期発見・早期治療体制の確立が肺癌においても課題であり続けている。臨床病期IA期及びIB期のNSCLCに対する標準治療は手術であり、手術が不適応の場合には放射線療法が推奨される。しかし、多発性または間質性肺炎合併や低肺機能などの理由から、どちらの治療もできない患者が存在する。早期発見できたものの無治療経過観察となるNSCLCは、予後不良に至る場合が多い。切除術、放射線治療及び経過観察に伴う治療成績を比較し、経過観察のみを受けた患者は生存期間が短く死亡率が高かったことが、非ランダム化観察研究において実証されており、当該患者集団に対して有効かつ安全な新しい治療法の開発が望まれている。PDTは、腫瘍組織や新生血管への集積性がある光感受性物質を患者に投与した後、組織にレーザー光を照射することにより光感受性物質に光化学反応を引き起こし、細胞を変性壊死させる治療法である。レーザー光の出力は手をかざしてもほとんど熱さを感じない程度であり、反応の起こる範囲を光感受性物質が集積した病変部位へとコントロールできることが特徴である。正常組織への侵襲性が少ない病変部位選択的な治療法として、中心型早期肺癌・食道癌・脳腫瘍に対する治療が既に行われており、今後様々な疾患領域において発展していくことが予想されている。近年、レーザープローブとして開発段階にある、レーザー光と画像を並行伝達可能な複合型ファイバースコープを用いた臨床試験において、亜区域支より末梢側の肺癌に対するPDTの実現可能性が検討された。臨床試験(UMIN試験ID: UMIN00002150)では末梢型肺癌(最大径20mm以下のNSCLC)7例の評価を実施した。その結果、本試験の主要評価項目である有害事象の発生はゼロで副次評価項目の局所無増悪生存率は100%であった。現在、多施設共同作為比較試験を、対称群を経過観察群に設定し実施中である。実際の手技は光感受性物質を静注後4～6時間後に、側射型のレーザープローブをX透視下に病変まで誘導し、波長664nmのレーザー光を病変部へ照射する。治療効果を最大限に引き出すには病変部への正確な照射が不可欠であるが、末梢の小型肺癌はX線不可視の病変が大半であり、ただ単にX線透視下で照射するのでは正確な照射は不可能である。そこで深部情報可視化3次元画像構築ソフト(SYNAPSE VINCENT)に搭載されている仮想気管支ナビゲーションシステムを用いて、レーザープローブを病変部に正確に誘導し、さらにDeep learningを用いて肺癌のGGN (ground-grass nodules)とSolid成分を自動的に分類するGGN/Solid自動分類AIソフトウェアを新たに開発し、これらを用いることで腫瘍内へのレーザー照射分布を正確に決定することが可能であると考えた。

2. 研究の目的

「末梢肺野の小型腺癌」に対する経気管支鏡的な治療法は、世界ではまだ例がなく、本研究は高いオリジナリティーを有している。肺癌に対する新たな内視鏡治療は、世界に先駆けるものである。「末梢肺野の小型肺癌」に対する低侵襲治療として、「重粒子線治療」「定位放射線治療」といった臨床試験が進行中であるが、これらの治療法は一度施行すると、それ以上照射することは不可能であるばかりでなく「放射性肺臓炎」のリスクがある。一方、PDTは「繰り返し何度でも安全に施行できる」、「副作用がほとんどない」という利点を有しているため、「多発肺癌」とくに異時性多発肺癌に対しても安全に施行することができる。亜区域支よりも

末梢気管支の描出、腫瘍の成分分析が可能であるためレーザープローブの誘導ならびに照射強度の正確な分布が可能となる。本研究は末梢小型肺癌に対する PDT の治療効果の最大化を目指すことを目的としている。

3．研究の方法

標準的な治療を施すことができない「手術が不適応」かつ「放射線治療が不適応」の臨床病期

A 期の末梢型非小細胞肺癌患者に対し、GGN/Solid 自動分類AI ソフトウェアを用いてレーザー照射分布を決定しPDT を施行する。

(1) 胸部CT で検出される標的病変が、同側の垂区域支より末梢にあり、病変全体の最大経(病変全体径)が25mm 以下の病理学的に非小細胞肺癌と診断された症例を対象にPDTを施行する。本試験は東京医科大学医学倫理審査委員会での承認後、実施する。本臨床試験のエンドポイントは、PDT 治療の安全性、抗腫瘍効果とする。

(2) PDT 施行前にナビゲーションシステムを使用し、末梢病巣までのルートを詳細に構築する。

(3) GGN/Solid 自動分類AI ソフトウェアを用いてレーザー照射分布ならびに照射強度分布を決定し、シミュレートする。

(4) レザフィリン®40mg/m² を静脈投与し、4-6 時間後に側射型プローブを病巣まで挿入し、PDT を施行する。照射条件は、1 回の照射あたり100J, 150 mW (11分7秒)とする。

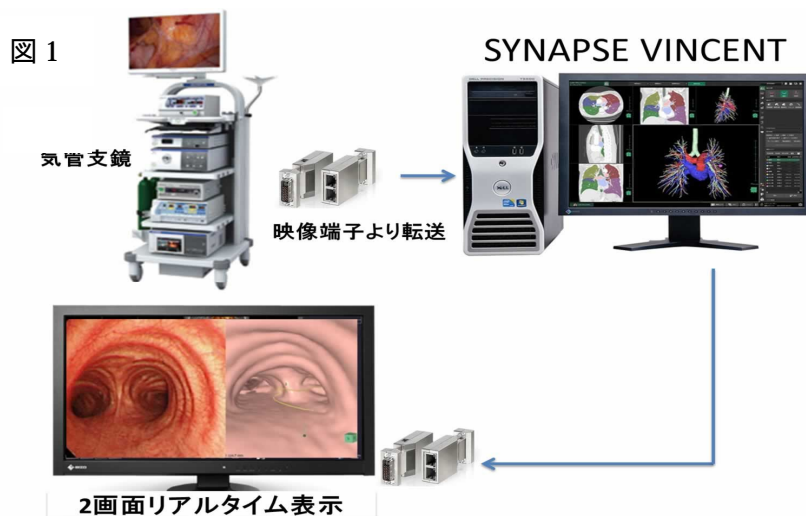
(5) PDT 施行後、1ヵ月、2ヵ月、3ヶ月後にPDT 施行部位から組織・細胞学的検査を行うことにより抗腫瘍効果をCRか否かを判断する。また、胸部CT 画像も同時に撮影、PDT前後の画像所見を比較検討し、さらにはGGN/Solid 自動分類AI ソフトウェアを用いて画像の成分分析を行いPDT 後の治療効果を的確に評価する。

末梢小型肺癌に対する PDT の抗腫瘍効果、長期的な治療効果、再発の有無、内視鏡所見に加え、胸部 CT 上の GGN/Solid 自動分類 AI ソフトウェアを用いた分析所見、病理組織学的な所見など多面的なデータプロファイルを作成する。作成したプロファイルを基に末梢小型肺癌に対する経気管支鏡的 PDT の適応病変、レーザー照射条件、照射方法などと GGN/Solid 自動分類 AI ソフトウェア解析結果を比較・検討する。

4．研究成果

肺癌の画像診断の分野の研究で富士フィルム社と深部情報可視化3次元画像構築ソフト

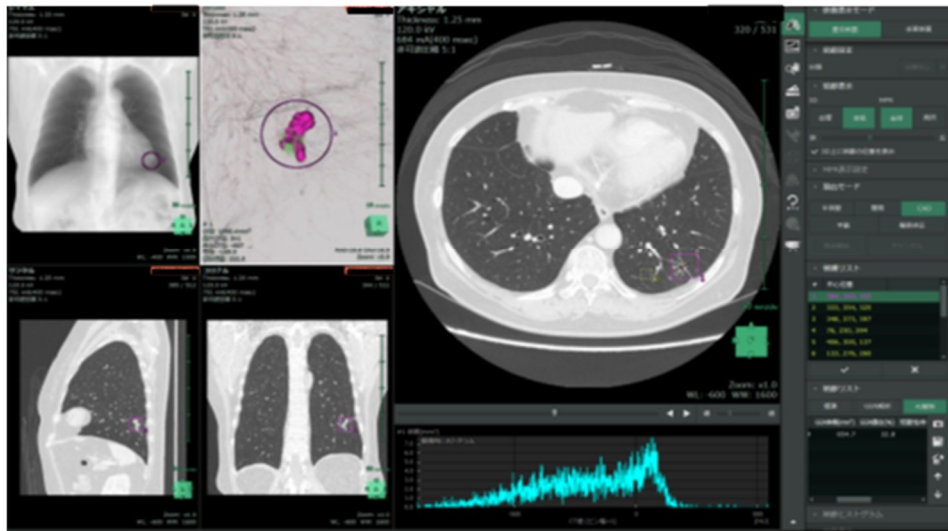
(SYNAPSE VINCENT) の共同開発を行った。このソフトは仮想内視鏡画像と実際の内視鏡画像を重ね合わせリアルタイムナビゲーション表示することにより正確な誘導を可能とする(図1)。



さらにGGN/Solid自動分類AIソフトウェアを用いてレーザー照射強度分布を決定する方法で治療を行っている（図2）。

図 2

GGN/Solid自動分類AIソフトウェア



多発性または間質性肺炎合併や低肺機能などの理由から手術療法や放射線治療の両者の治療ができない患者、つまり標準的な治療を施すことができない「手術が不適応」かつ「放射線治療が不適応」の臨床病期 A期の末梢型非小細胞肺癌患者を本研究では対象としており、その症例集積に予定より時間を要している。

「末梢肺野の小型腺癌」に対する経気管支鏡的な治療法は、世界ではまだ例がない。「末梢肺野の小型肺癌」に対する低侵襲治療として、「重粒子線治療」「定位放射線治療」といった臨床試験が進行中であるが、これらの治療法は一度施行すると、それ以上照射することは不可能であるばかりでなく「放射性肺臓炎」のリスクがある。一方、PDTは「繰り返し何度でも安全に施行できる」、「副作用がほとんどない」という利点を有しているため、「多発肺癌」とくに異時性多発肺癌に対しても安全に施行することができる。また、末梢小型肺癌に対するPDTの安全性については確認されているが有効性については証明されておらず、今後の課題として現在も研究が進められている。

標準治療が行えない末梢型非小細胞肺癌に対して気管支鏡のリアルタイムナビゲーションシステムによる病変への安全かつ適切な位置へのプローブの誘導、GGN/Solid自動分析分類AIソフトウェアを用いたレーザー照射強度分布の最適化を行うことで、多面的なデータプロファイルを作成し、そのプロファイルを基に末梢小型肺癌に対する経気管支鏡的PDTの適応病変、レーザー照射条件、照射方法などとGGN/Solid自動分類AIソフトウェア解析結果を比較・検討していく。

症例集積に時間を要しているが、標準的な治療を施すことができない臨床病期 A期の末梢型非小細胞肺癌患者に対し、GGN/Solid自動分類AIソフトウェアを用いてレーザー照射分布を決定しPDTを行うことは、従来、治療が行えないと判断されていた患者に対して新たな一つの治療選択肢として提示できる意義は大きいと考えられる。

そのため引き続き症例集積を行うとともに、集積終了次第データ解析を行っていきたいと考えている。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------